

熱産生脂肪細胞による摂食行動の制御機構の解明

京都大学大学院農学研究科 食品生物学専攻 栄養化学分野
小栗 靖生

【背景・目的】

肥満は、様々な代謝疾患の主要なリスク因子である。肥満改善のためには、エネルギー消費量を増加させることに加えて、食生活の改善や薬物療法などを用いたエネルギー摂取量を抑制させるアプローチが重要となる。

哺乳類には、エネルギーを貯蔵する白色脂肪細胞だけではなく、エネルギーを消費して熱産生を行う褐色脂肪細胞、および、ベージュ脂肪細胞の3種類の脂肪細胞が存在する。褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞は、これら細胞に特異的な脱共役蛋白質であるuncoupling protein 1 (UCP1) を介して、エネルギーを熱として散逸させる¹。さらに、これらの熱産生脂肪細胞は、糖や脂肪酸を積極的に取り込み消費する役割を果たし^{2, 3}、分泌因子を介して全身の代謝調節に関与することも示唆されている⁴。このように、褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞は、全身の代謝制御において重要な役割を果たすと考えられている。最近では、ヒトにおいても熱産生脂肪の発現は加齢に伴い低下し、脂肪蓄積や耐糖能異常の発症と関連することが明らかとなってきた⁵。

これまでの検討により、熱産生脂肪細胞はエネルギー消費部位としての役割を果たす一方で、エネルギーの摂取量には大きな影響を及ぼさないことが示されている^{6, 7}。他方、エネルギー摂取の調節機構を明らかにするためには、エネルギー摂取量の測定だけではなく、糖や脂質への欲求などの食行動原理を理解することが重要である。例えば、肝臓から分泌されるFibroblast Growth Factor 21 (FGF21) は脳の視床下部にあるオキシトシン神経を介して、糖への欲求を制御することが報告されている⁸。また近年では、熱産生脂肪細胞がFGF21を分泌することも示唆されている⁴。これらのことから、熱産生脂肪細胞はエネルギー消費のみならず、糖質に対する食選択行動においても重要な役割を果たす可能性があると思われ、申請者は考えた。しかしながら、熱産生脂肪細胞が摂食行動に及ぼす影響は未解明であった。

そこで本研究では、熱産生脂肪が糖質に対する食選択行動に及ぼす影響を明らかにするために、熱産生脂肪細胞の活性化モデルマウスおよび欠損モデルマウスを作製し、糖質の摂取行動および制御因子の探索に取り組んだ。

【方法】

1. 熱産生脂肪の欠損モデルマウスの作製

本研究では、野生型のC57BL/6Jマウスを購入し、マウスの肩甲骨間に存在する褐色脂肪組織 (Brown adipose tissue: BAT) を外科的手法により除去した。これにより、BATの欠損モデルマウス (BATectomy) を作製し、対照群には偽手術を施した (Sham)。回復期間を設けた後に、BATectomy、および、Shamを解析した。

2. 熱産生脂肪の活性化モデルマウスの作製

野生型のC57BL/6Jマウスに対して、選択的 β 3アドレナリン受容体作動薬を腹腔内投与することで、熱産生脂肪の活性化モデルを作製し、対照群には生理食塩水を投与した。

3. 食事選択試験

マウスを個別飼育し、2種類の異なる餌を用いた食事選択試験を行った。高糖質食に対する食選択行動を評価するために、通常食と高糖質食を用いた試験を行った。

4. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) の測定

選択的 β 3アドレナリン受容体作動薬および生理食塩水の投与前後において、マウスより採血を行い、血漿を採取した。FGF21濃度の測定にはMouse/Rat FGF-21 Quantikine ELISA Kitを使用した。BATにおけるFGF21の発現は、Quantitative PCR法により評価した。

【結果】

1. 熱産生脂肪の欠損モデルマウスにおける高糖質食に対する食選択行動の解析

BATectomyおよびShamにおける高糖質食の摂取量を評価した。この結果、高糖質食の摂取量は、BATectomyにおいてShamと比較して統計学的に有意に高値であった。一方で、通常食の摂取量は、両群において統計学的な差異を認めなかった。

2. 熱産生脂肪の活性化モデルマウスにおける高糖質食に対する食選択行動の解析

選択的 β 3アドレナリン受容体作動薬、または、生理食塩水の投与に伴う高糖質食の摂取量を評価した。この結果、高糖質食の摂取量は、選択的 β 3アドレナリン受容体作動薬を単回投与した群では、生理食塩水投与群と比較して統計学的に有意に低値であった。

3. 熱産生脂肪の活性化モデルマウスにおけるFGF21分泌の解析

選択的 β 3アドレナリン受容体作動薬、または、生理食塩水に伴うFGF21分泌の変化について評価した。選択的 β 3アドレナリン受容体作動薬を投与することで、血中FGF21濃度は、生理食塩水投与群と比較して顕著に増加し、統計学的に有意な変化が観察された。また、マウス肩甲骨間に存在するBATを単離し、*Fgf21*の発現解析を行ったところ、選択的 β 3アドレナリン受容体作動薬の投与群では、生理食塩水の投与群と比較して統計学的に有意に高値であった。

【結論】

本研究では、褐色脂肪の欠損モデルマウスにおいて、高糖質食の摂取量の増加がみられた。この一方で、褐色脂肪の活性化モデルマウスにおいて高糖質食の摂取量の低下が観察された。これらのことから、熱産生脂肪細胞である褐色脂肪細胞が、糖質に対する食選択行動に影響を及ぼす可能性が新たに示唆された。

【謝辞】

本研究に多大なご支援を賜りました、公益財団法人 アステラス病態代謝研究会ならびに関係者の皆様に深謝申し上げます。

【引用文献】

1. Sidossis L, *et al.* Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2015 Feb;125(2):478-486.
2. Ikeda K, *et al.* UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. *Nat Med.* 2017 Dec;23(12):1454-1465.
3. Chen Y, *et al.* Thermal stress induces glycolytic beige fat formation via a myogenic state. *Nature.* 2019 Jan;565(7738):180-185.
4. Sponton CH, *et al.* Multifaceted Roles of Beige Fat in Energy Homeostasis Beyond UCP1. *Endocrinology.* 2018 Jul 1;159(7):2545-2553.
5. Kajimura S, *et al.* Brown and Beige Fat: Physiological Roles beyond Heat Generation. *Cell Metab.* 2015 Oct 6;22(4):546-59.
6. Oguri Y, *et al.* Tetrahydrobiopterin activates brown adipose tissue and regulates systemic energy metabolism. *JCI Insight.* 2017 May 4;2(9):e91981.
7. Oguri Y, *et al.* CD81 controls beige fat progenitor cell growth and energy balance via FAK signaling. *Cell.* 2020 Aug 6;182(3):563-577. e20.
8. Matsui S, *et al.* Neuronal SIRT1 regulates macronutrient-based diet selection through FGF21 and oxytocin signalling in mice. *Nat Commun.* 2018 Nov 2;9(1):4604.